



TITLE:

表在性膀胱腫瘍に対するMitomycin CとAdriamycinの連続膀胱内注入療法(予報)

AUTHOR(S):

福井, 巖; 関根, 英明; 山田, 拓己; 木原, 和徳

CITATION:

福井, 巖 ...[et al]. 表在性膀胱腫瘍に対するMitomycin CとAdriamycinの連続膀胱内注入療法(予報). 泌尿器科紀要 1985, 31(4): 623-626

ISSUE DATE:

1985-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118464>

RIGHT:

表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Adriamycin の連続膀胱内注入療法 (予報)

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

福 井 巖
関 根 英 明
山 田 拓 己
木 原 和 徳

SEQUENTIAL INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY WITH MITOMYCIN C AND ADRIAMYCIN FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMOR (PRELIMINARY REPORT)

Iwao FUKUI, Hideaki SEKINE, Takumi YAMADA and Kazunori KIHARA

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental
University School of Medicine*

Intravesical chemotherapy with sequential instillation of mitomycin C and adriamycin was carried out on 19 patients with superficial bladder cancer (Ta, T1 and Tis). Twenty milligram of mitomycin C on day 1 and 40 mg of adriamycin on day 2 were instilled into the bladder, this treatment being repeated weekly for 5 consecutive weeks if there were no serious side effects. The following results were obtained.

Of 16 evaluable patients, 10 patients (63%) achieved complete response and 2 patients achieved partial response, 4 patients showing no response.

In patients with high grade tumor, especially with carcinoma *in situ*, a high CR rate (6/7 or 86%) was achieved.

Chemical cystitis occurred in 10 out of 19 (53%) patients. In 5 of the 6 patients who suffered from severe cystitis symptoms, treatment was discontinued. However, the symptoms resolved within 4 weeks in all patients.

Key words: Superficial bladder tumor, Intravesical chemotherapy, Sequential instillation, Mitomycin C, Adriamycin

は じ め に

抗腫瘍剤の膀胱内注入療法は表在性膀胱腫瘍に対し現在広くおこなわれている治療法である。しかし、これまでは単独の薬剤による注入療法が主体で、その意義も治療目的よりも再発予防におかれることの方が多くに思われる。著者らは最近、表在性膀胱腫瘍の治療を目的として、現在広く用いられている薬剤のなかから mitomycin C (MMC) と adriamycin (ADM) を選んで2剤による注入療法を施行したところ比較的少ない治療回数で有効な結果を得たので、い

まだ症例数は少ないが予報として報告する。

対 象 と 方 法

対象は1983年10月より1984年7月までの9カ月間に東京医科歯科大学泌尿器科で表在性膀胱腫瘍 (Ta, T1, Tis) の初発もしくは再発と診断された症例のうちの19例である。3例は予定の治療が副作用のためにおこなえなかったため対象外とした。Table 1に示すように腫瘍初発例より再発例が多く、また注入療法の既往を有するものが多かった。腫瘍の形態は乳頭状9例、非乳頭状上皮内癌7例で、grade、大きさや数

Table 1. Patient characteristics

Age	40-78 (mean 62)
Male : Female	12 : 4
Primary : Recurrent	3 : 13
Previous instillation + : -	7 : 9

Table 2. Tumor characteristics

Papillary tumor	9	G1 : G2 : G3 <1cm : ≥1cm single : multiple	2 : 5 : 2 8 : 1 5 : 4
Non-papillary CIS	7	G1 : G2 : G3 primary : secondary	0 : 1 : 6 3 : 4

Table 3. Sequential instillation therapy with MMC and ADM

Day 1	MMC 20mg/20ml
Day 2	ADM 40mg/20ml
Repeated qWk x 5 consecutive Wks.	

については Table 2 に示す通りである。

方法は Table 3 に示すように第1日に MMC 20 mg, 第2日に ADM 40 mg を注入し, 著明な副作用がない限りこれを5週連続くり返し1コースとした。薬剤を注入する当日の朝食と水分摂取は控え目にし, 利尿による薬剤の稀釈をなるべく防止した。また, 薬剤の注入は No 5 以下のネラトンカテーテルを用いておこない, 排液は自然排尿によった。薬剤の膀胱内保持時間は2時間以上とした。

効果判定は1コース終了1~2週後に内視鏡と尿細胞診検査をおこない, また, 上皮内癌症例ではワッブラー生検鉗子による粘膜の多所生検を施行した。これらがすべて陰性であれば CR, 乳頭状腫瘍症例では50%以上の縮小を PR, 50%以下の縮小もしくは25%以下の増大を NC, 25%以上の増大を PD とした。

結 果

4週以上治療できた16例を評価可能とすると10例(63%)がCRであった(Table 4)。腫瘍では乳頭状腫瘍より上皮内癌の方が, Grade 別には Grade の高い方が, また乳頭状腫瘍の数では少ない方が有効率が高かった(Table 5)。さらに, 注入療法の既往歴については治療歴の無い方が, また副作用の膀胱炎症状については副作用のあるものの方が有効率が高かった(Table 6)。

副作用は19例中頻尿, 排尿痛, 血尿などの膀胱刺激症状が10例に認められた。このうち高度なものは6例にみられ, 治療を途中で中止したものは5例であった(2週後1例, 3週と4週後各2例)。高度な副作用がみられた6例中5例では注入療法の既往歴が認められた。しかし, 不可逆性のものは1例もなく, 全例2~4週間の対症療法で回復した(Table 7)。

白血球減少, 血液化学の異常やアレルギーなど全身的な副作用はいずれもみられなかった。

考 察

現在, 膀胱癌の治療の主体は手術療法であり, これは表在性腫瘍として例外ではない。しかし, なかには麻酔や手術の侵襲に耐えがたい高齢者や poor risk の症例もあり, 非手術的な治療の開発も望まれる。また, 表在性腫瘍のなかでも非乳頭状上皮内癌は内視鏡的にその局在診断が困難なため, さらにしばしば瀰漫性に広範囲に存在するため膀胱保存的手術では治療不可能のことが多い¹⁾。

表在性膀胱腫瘍に対する非手術の治療として現在広くおこなわれているもののひとつに制癌剤の膀胱内注入療法がある²⁻⁶⁾。しかし, はじめにも述べたごとく, 現在では本療法は単独の薬剤による治療が主体であるため有効率は今一歩であり, また, 治療に要する期間や費用の問題もあり, どちらかといえば治療目的よりも再発予防の方に意義があるかのように思われる。そこで著者らは現時点における化学療法の原則である多剤併用療法を注入療法にも応用し, 有効率を高めようと考えたわけである。

MMC と ADM は従来米国で多用されてきた thiotepa と異なり, 全身的副作用がほとんどないため,

Table 4. Results of sequential MMC-ADM therapy

Cases	CR	PR	NC-PD
16	10 (56%)	2 (13%)	4 (31%)

Table 5. Results of sequential MMC-ADM therapy

	N	CR	PR	NC
Papillary	9	4	2	3
Non-papillary	7	6	0	1
Grade 1	2	1	0	1
2	6	2	2	2
3	8	7	0	1
Single	5	3	1	1
2 - 4	1	1	0	0
5 or more	3	0	1	2

Table 6. Results of sequential MMC-ADM therapy

	N	CR	PR	NC
Prior instillation				
-	7	6	0	1
± - +	6	3	2	1
++	3	1	0	2
Chemical cystitis				
-	9	3	2	4
± - +	4	4	0	0
++	3	3	0	0

Table 7. Toxicity of sequential MMC-ADM therapy

	N	Discontinuation of treatment
Mild cystitis	4	0
Severe cystitis	6	1 ; after 2 wk's treatment 5: 2 ; after 3 wk's treatment 2* ; after 4 wk's treatment

*: Both patients achieved CR.

また、有効性も比較的高いため現在では本邦のみならず欧米においても広く使用されている³⁻⁶⁾。cell kineticsについてみると、MMCとADMはcell killingにおける作用機作が異なり⁷⁾、またcell cycleにおける作用点も異なるため⁸⁾、この2剤をsequentialに投与することは治療効果をあげるために良い方法と考えられた。すなわち、MMCにはG₁期の細胞に殺細胞効果があるが、S-G₂境界の細胞周期の進行を阻害する作用もあるためMMCによる治療後はS期細胞の増加をきたし、結果としてS期に殺細胞効果を有するADMの有効性を高めることが予想される。また、現在治療上議論の多い上皮内癌⁹⁾に卓効を示したことは

特筆に値すると考えられた。

しかし、副作用として膀胱刺激症状が高頻度にみられたため十分な注意が必要である。自験例はほとんどが再発頻発例で注入療法の既往歴を有するものが多かったこともその理由のひとつと考えられたが、萎縮膀胱にいたらしめるようなことがあってはならず、強い副作用が生じたら治療の中止もしくは休止が必要である。現在、より多数例についての共同研究を施行中である。

ま と め

表在性膀胱腫瘍19例に対しMMCとADMの2

剤による膀胱内注入療法を施行した。方法は第1日に MMC 20 mg, 第2日に ADM 40 mg の注入を毎週, 5週間くり返した。

1. 評価可能16例中10例(63%)が CR, 2例が PR, 4例が NC であった。

2. high grade の腫瘍, とくに上皮内癌においては7例中 CR 6例と高い有効性が認められた。

3. 副作用は膀胱炎症状が19例中10例(53%)にみられた。このうち高度なものは6例で5例では治療を中止したが, 全例4週以内に症状の消失をみた。

文 献

- 1) 福井 巖: 膀胱非乳頭状上皮内癌およびその境界病変に関する臨床病理学的研究. 日泌尿会誌 73: 155~168, 1982
- 2) Connolly JG: Chemotherapy of superficial bladder cancer, In: Carcinoma of the bladder. Progress in cancer research therapy No. 18, Connolly, J.G., 165~173, Raven Press, New York, 1981

- 3) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Mori Y and Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol 114: 217~219, 1975
- 4) Harrison GSM, Green DF, Newling DWW, Richards B, Robinson MRG and Smith PH: A phase II study of intravesical mitomycin C in the treatment of superficial bladder cancer. Brit J Urol 55: 676~679, 1983
- 5) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法, その1, 主として臨床成績の検討. 日泌尿会誌 68: 934~944, 1977
- 6) Edsmyr F, Berlin T, Boman J, Duchek M, Esposti PL, Gustafsson H, Wijkstrom H and Collste LG: Intravesical therapy with adriamycin in patients with superficial bladder tumors. Eur Urol 6: 132~136, 1980
- 7) 土屋 純・前川 正: 細胞回転と化学療法. 癌と化療 5: 717~725, 1978

(1984年9月11日受付)